

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. November 2001 (15.11.2001)

PCT

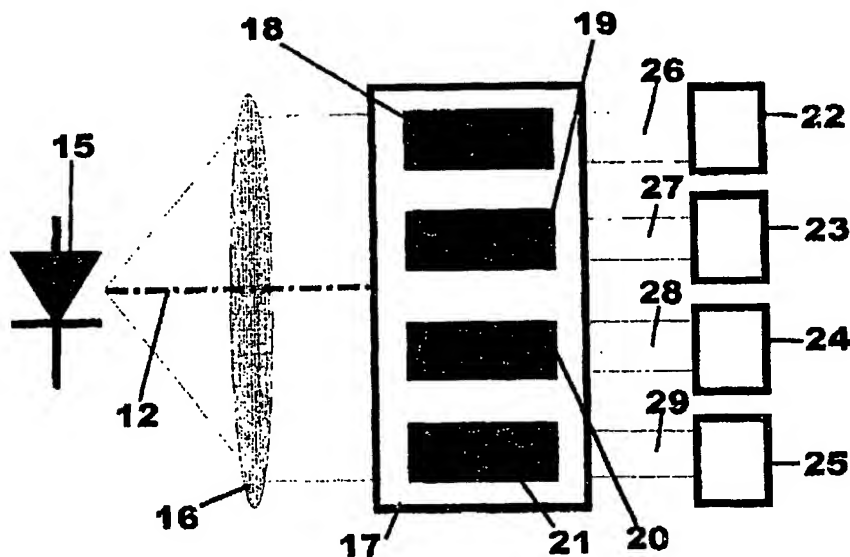
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/86262 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: G01N 21/55 (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOFMANN, Andreas
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/05287 [DE/DE]; Lorchenmühle 1, 96346 Wallenfels (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum: (74) Anwalt: SANDMANN, Joachim; Hirtenstrasse 19, 85521
9. Mai 2001 (09.05.2001) Ottobrunn (DE).
(25) Einreichungssprache: Deutsch (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, JP, US.
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).
(30) Angaben zur Priorität: 100 23 363.5 12. Mai 2000 (12.05.2000) DE Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): JANDRATEK GMBH [DE/DE]; Lorchenmühle 1,
96346 Wallenfels (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PLASMON RESONANCE SENSOR

(54) Bezeichnung: PLASMONENRESONANZSENSOR



(57) Abstract: The invention relates to a plasmon resonance sensor that comprises collimator optics (13) in the form of a cylindrical lens that is interposed between the laser diode (7) and the prism (1), said prism being provided with a reflective metal layer (5). This arrangement preserves the beam divergence in the plane of incidence that comprises all angles of incidence that are potentially possible for a resonance and that are detected by the detector (8). In a plane perpendicular to the plane of incidence the beam path is collimated, thereby allowing for a compact design and for the simultaneous arrangement of a plurality of measuring cells that are arranged perpendicular to the plane of incidence one behind the other.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 01/86262 A1



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Beim erfindungsgemässen Plasmonenresonanzsensor ist eine Kollimationsoptik (13) in Form einer Zylinderlinse zwischen der Laserdiode (7) und dem Prisma (1) mit der reflektierenden Metallschicht (5) angeordnet. Dadurch bleibt in der Einfallsebene die Strahlendivergenz erhalten, die alle für eine Resonanz in Betracht kommenden Einfallswinkel umfasst, die vom Detektor (8) ermittelt werden. Senkrecht zur Einfallsebene wird der Strahlengang jedoch kollimiert, was eine kompakte Bauweise und die gleichzeitige Anordnung mehrerer senkrecht zur Einfallsebene hintereinander ausgerichteter Messzellen ermöglicht.

Patentanmeldung

Bezeichnung: Plasmonenresonanzsensor

B e s c h r e i b u n g :

Die Erfindung bezieht sich auf einen Plasmonenresonanzsensor für biologische, biochemische oder chemische Tests mit einem lichtdurchlässigen Körper, insbesondere Glasprisma, einer auf eine Fläche des Körpers aufgetragenen reflektierenden Metallschicht oder Halbleiterschicht mit einer für nachzuweisende Moleküle in einer Probe sensitiven Oberfläche, die in Verbindung mit einer Küvette eine Meßzelle bildet, einer monochromatischen Lichtquelle, insbesondere Laserdiode, zur Aussendung eines divergierenden Lichtbündels oder Strahlengangs durch den lichtdurchlässigen Körper auf die Innenfläche der Schicht und einem Detektor, der dem von der Schicht reflektierten ausfallenden Strahlengang zugeordnet ist und zeitabhängig den sich durch Molekülanlagerungen an die sensitive Oberfläche ändernden Ausfallswinkel des Lichts feststellt, bei dem resonanzbedingt ein Intensitätsminimum an ausfallendem Licht auftritt.

Ein derartiger Plasmonenresonanzsensor mit einem Glasprisma, einer dünnen Goldschicht von 40 bis 70 nm und einer Lichtquelle in Form einer Laserdiode ist aus US 4 844 613 bekannt.

Beim Phänomen der Oberflächenplasmonenresonanz (SPR - Surface Plasmon Resonance) handelt es sich um eine kollektive Anregung der Elektronen an der Oberfläche einer Freielektronen aufweisenden Schicht. Die Resonanzfrequenz der Oberflächenplasmonen ist sehr empfindlich auf den Brechungsindex des Mediums, das an die sensitive Oberfläche angrenzt. Dieses kann genutzt werden, um dünne Schichten (Brechungsindex oder Schichtdicke) zu vermessen. Insbesondere in der Biosensorik wird dieser Effekt genutzt, um die Anlagerungskinetik von Biomolekülen an eine funktionalisierte Metalloberfläche zu untersuchen. Hierzu wird zeitaufgelöst die Resonanzbedingung der Oberflächenplasmonen detektiert. Die Oberflächenplasmonen der dünnen Metallschicht werden durch Licht angeregt, das durch das Glas auf die Metallschicht unter einem bestimmten Winkel oder Winkelbereich leuchtet. Die Resonanzbedingung ist dann für eine bestimmte Kombination Wellenlänge-Einfallswinkel erfüllt. Unter dieser Resonanzbedingung ist die Intensität des an der Metallschicht reflektierten Lichtes auf Grund der Erzeugung der Oberflächenplasmonen deutlich vermindert. Zum Auffinden der Resonanzbedingung kann entweder der Einfallswinkel (bei konstanter Wellenlänge) oder die Wellenlänge (bei konstantem Einfallswinkel) durchgestimmt werden, und die Intensität des reflektierten Lichtes detektiert werden.

Beim eingangs beschriebenen Plasmonenresonanzsensor wird zweckmäßigerweise mit einer festen Wellenlänge gearbeitet und der Einfallswinkel bestimmt, bei dem die Resonanzbedingung erfüllt ist. Dabei wird eine Laserdiode genutzt, die einen elliptischen Strahlenkegel aussendet. Die Öffnungswinkel liegen typischerweise in der einen Dimension bei 22° und in der anderen Dimension bei 9° - jeweils bei der Hälfte des Intensitätsmaximums (FWHM). Diese Strahlendivergenz wird genutzt, um ohne jegliche Strahlformungsoptik und ohne Änderung der Ausrichtung der Lichtquelle gegenüber der reflektierenden Schicht diese mit Licht unter verschiedenen Einfallswinkeln innerhalb eines Win-

kelbereichs anzuleuchten, der für das Auftreten der Resonanzbedingung in Betracht kommt. Dementsprechend ist eine langgestreckte Detektoranordnung vorgesehen, die den divergierenden ausfallenden Strahlengang über seine gesamte Abmessung in der Lichteinfallsebene aufnimmt und so den Einfallswinkel bestimmen kann, bei dem im Meßzeitpunkt die Resonanzbedingung erfüllt ist.

Dieser bekannte Plasmonenresonanzsensor ist, da er ohne Strahlformungsoptik und Einrichtungen zur Veränderung des Lichteinfallswinkels auskommt, vergleichsweise einfach ausgebildet und damit preiswert herzustellen. Allerdings treffen Lichtstrahlen mit unterschiedlichem Einfallswinkel auf unterschiedliche Punkte der reflektierenden Metallschicht, so daß an deren Homogenität hohe Anforderungen gestellt werden müssen, um Verfälschungen der Meßergebnisse vorzubeugen. Jedoch lassen sich in diesem Sinne ausreichend homogene Metallschichten aufbringen.

Der wesentliche Nachteil der bekannten Ausbildung wird deshalb darin gesehen, daß die auf die Zahl der durchführbaren Tests bezogene Leistung des mit einer einzigen Meßzelle ausgestatteten Plasmonenresonanzsensors gering ist und daß dieser keine gleichzeitigen Referenzmessungen ermöglicht, um den Einfluß beispielsweise der Erwärmung der reflektierenden Metallschicht auszuschalten. Gerade wegen der starken Temperaturabhängigkeit des Brechungsindex von Flüssigkeiten und da die zu untersuchenden Proben üblicherweise in Flüssigkeit gelöst untersucht werden sind Referenzmessungen besonders sinnvoll. In diesem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, daß wegen des divergierenden Strahlengangs zusätzliche Meßzellen in größerem Abstand zueinander angeordnet werden müssen, damit es nicht zu Überschneidungen verschiedener Strahlenkegel und damit zu Verfälschungen kommt. Eine solche Distanzierung würde aber der erstrebten kompakten Bauweise zuwider laufen und auch die Kosten für entsprechend große Teile deutlich erhöhen.

Aus EP 305 109 B1 ist es bereits bekannt, bei einem vergleichbaren Plasmonenresonanzsensor zur Durchführung biologischer Tests mit einer parallel strahlenden Lichtquelle zu arbeiten

und daraus mittels einer Optik einen konvergenten Strahlenfächer mit allen notwendigen Einfallswinkeln zu erzeugen, wobei auch im divergierenden ausfallenden Strahlengang eine Optik vorgesehen ist, die den Strahlengang vor dem Auftreffen auf den Detektor wieder parallel ausrichtet. Bei diesem Plasmonenresonanzsensor wird das Licht auf einen Punkt der Metallschicht fokussiert, so daß der Einfluß von Inhomogenitäten der Metallschicht weitgehend ausgeschaltet ist. Dafür muß jedoch mit einer verstärkten Erwärmung der Metallschicht und mit dadurch verfälschten Ergebnissen gerechnet werden. Ein weiterer Nachteil des bekannten Plasmonenresonanzsensors ist in der vergleichsweise teuren Strahlformungsoptik zu sehen. Im übrigen würden zusätzliche Meßzellen zur Leistungssteigerung und für Referenzmessungen auch zusätzliche entsprechende Strahlformungsoptiken erfordern und damit den Plasmonenresonanzsensor erheblich verteuern.

Dementsprechend liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, einen Plasmonenresonanzsensor zu schaffen, der bei kompakter und preiswerter Ausbildung eine hohe Testleistung bei gleichzeitig fehlerfreien Ergebnissen ermöglicht.

Diese Aufgabe wird ausgehend vom eingangs beschriebenen Plasmonenresonanzsensor erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß zwischen der Lichtquelle und dem lichtdurchlässigen Körper eine Kollimationsoptik angeordnet ist, die den einfallenden Strahlengang senkrecht zur Einfallsebene kollimiert, in der Einfallsebene aber weiterhin divergierend beläßt.

Zweckmäßige Ausgestaltungen und Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen.

Der erfindungsgemäße Plasmonenresonanzsensor kommt mit einer einfachen Strahlformoptik in Form einer Zylinderlinse aus, erfordert also nur einen geringen baulichen Aufwand. Obwohl die originäre Strahlendivergenz beispielsweise einer Laserdiode genutzt wird, um den gesamten interessierenden Einfallswinkelbereich abzudecken, wird durch die gezielte Parallelausrichtung des Strahlengangs in Richtung senkrecht zur Einfallsebene ein

in dieser Richtung schmaler Strahlengang geschaffen, der eine kompakte Nebeneinander-Anordnung von mehreren gleichen Plasmonenresonanzsensoren und dementsprechend von mehreren Meßzellen ermöglicht, was zu einer leistungsfähigen Einrichtung mit der Möglichkeit vorteilhafter Referenzmessungen führt.

Zweckmäßigerweise wird dieses Ergebnis jedoch nicht durch die Aneinanderreihung mehrerer kompletter Plasmonenresonanzsensoren sondern vielmehr dadurch erreicht, daß auf einem gemeinsamen lichtdurchlässigen Körper bzw. Prisma zwei oder mehr Meßzellen für verschiedene Proben angeordnet werden, die in einer Reihe senkrecht zur Einfallsebene ausgerichtet sind, wobei jeder Meßzelle ein eigener Detektor zugeordnet wird. Eine solche Ausbildung mit einem gemeinsamen lichtdurchlässigen Körper bzw. Prisma und ggf. nur einer Lichtquelle und einer Kollimationsoptik führt zu einem besonders geringen Kostenaufwand in Relation zur Leistungsfähigkeit.

Ausführungsbeispiele der Erfindung werden nachfolgend anhand einer schematischen Zeichnung näher erläutert. Darin zeigen:

Figur 1 einen Plasmonenresonanzsensor in Seitenansicht;

Figur 2 einen Plasmonenresonanzsensor mit vier Meßzellen in Draufsicht;

Figur 3 einen der Ausführungsform gemäß Figur 2 ähnlichen Plasmonenresonanzsensor, bei dem jedoch jeder Meßzelle eine eigene Lichtquelle zugeordnet ist; und

Figur 4 eine weitere Abwandlung gegenüber der Ausführung gemäß Figur 3, derzufolge jeder Meßzelle und Lichtquelle eine eigene Kollimationsoptik zugeordnet ist.

Gemäß Figur 1 ist ein lichtdurchlässiger Körper 1 in Form eines Glasprismas von dreieckiger Querschnittsform vorgesehen. Dieses Prisma weist eine Lichteinfallseite 2, eine Lichtausfallseite 3 sowie eine horizontal ausgerichtete obere Reflektionsseite 4 auf. Auf diese Reflektionsseite 4 ist eine reflektierende Me-

tallschicht 5 aufgebracht, die beispielsweise aus Gold in einer Stärke von 50 nm besteht. Auf die Metallschicht 5 ist noch eine sensitive Beschichtung 6 aufgebracht, wie es schematisch angedeutet ist. Diese sensitive Beschichtung ist beispielsweise auf nachzuweisende Biomoleküle in der zu untersuchenden Probe abgestimmt, so daß sich die betreffenden Biomoleküle an die sensitive Beschichtung anlagern. Derartige Beschichtungen sowie ihr Regenerieren beispielsweise mittels einer Salzsäurelösung sind dem Fachmann geläufig.

Der Lichteinfallseite 2 ist eine monochromatische Lichtquelle 7 in Form einer Laserdiode zugeordnet, und in entsprechender Weise liegt der Lichtausfallseite 3 des Prismas 1 ein Detektor 8 im Abstand gegenüber. Somit wird wie in Figur 1 dargestellt von der Laserdiode 7 ein divergierender Strahlengang 9 erzeugt, der an der Metallschicht 5 reflektiert wird und auf den Detektor 8 geleitet wird. Der Strahlengang 9 ist in einen einfallenden Strahlengang 10 vor und einen ausfallenden Strahlengang 11 hinter der Metallschicht 5 unterteilt, wobei die Einfallsebene 12 (Figur 2) parallel zur Zeichenebene der Figur 1 verläuft.

Im einfallenden Strahlengang 10 ist eine Kollimationsoptik 13 in Form einer Zylinderlinse angeordnet, die dem einfallenden Strahlengang entsprechend geneigt in der Einfallsebene 12 angeordnet ist. Diese Zylinderlinse 13 bewirkt eine Kollimation oder Parallelausrichtung der Lichtstrahlen nur in einer Richtung senkrecht zur Einfallsebene 12 (Figur 2), während in der Einfallsebene die Strahlendivergenz erhalten bleibt, wie es Figur 1 zeigt. Infolge der Wirkung der Kollimationsoptik 13 verläuft der Strahlengang 9 durch das Prisma 1 innerhalb eines vergleichsweise schmalen Bereichs mit einer geringen Abmessung senkrecht zur Einfallsebene 12.

Die auftretende Plasmonenresonanz, auf der das mit dem erfindungsgemäßen Plasmonenresonanzsensor durchgeführte Testverfahren beruht, ist in Figur 1 schematisch angedeutet. Die Divergenz des Strahlengangs 9 in der Einfallsebene 12 ist ausreichend groß, um den Bereich an Einfallswinkeln abzudecken, innerhalb dessen die Resonanzerscheinung auftritt. Der zur Reso-

nanz führende Einfallswinkel verändert sich nämlich infolge der Anlagerung von Molekülen aus der zu untersuchenden Probe an die sensitive Beschichtung 6. Beim jeweils resonanzgemäßen Einfallswinkel wird der ausfallende Lichtstrahl merklich geschwächt, und dieser Einfallswinkel wird zeitaufgelöst vom Detektor 8 festgestellt. Dementsprechend sind in Figur 1 beim ausfallenden Strahlengang 11 Stufen oder Bereiche mit unterschiedlicher Lichtintensität angedeutet, wobei der Bereich stärkster Schwärzung dem schwächsten Lichtausfall entspricht und damit den zeitabhängig probenspezifischen Resonanz-Einfallswinkel veranschaulicht. Somit tritt gemäß Figur 1 die Resonanz bei einem mittleren Einfallswinkel auf. Die anhand von Figur 1 erläuterten Verhältnisse gelten allgemein für alle nachfolgend beschriebenen Ausführungsbeispiele.

Bei der Ausführungsform gemäß Figur 2 sind entsprechend der Beschreibung zu Figur 1 eine Laserdiode 15, eine Zylinderlinse 16 und ein Prisma 17 vorgesehen, das gleichfalls einen Dreiecksquerschnitt aufweist und sich senkrecht zur Einfallsebene 12 des Lichts erstreckt, wobei auf dem Prisma 17 vier Meßzellen 18, 19, 20 und 21 ausgebildet sind, an denen jeweils die Metallschicht 5 und die sensitive Beschichtung 6 vorhanden sind. Jeder Meßstelle ist ein eigener Detektor 22, 23, 24 bzw. 25 zugeordnet.

Der einfallende Strahlengang 10 entspricht der Beschreibung anhand von Figur 1. Dementsprechend besteht zwischen der Laserdiode 15 und der Zylinderlinse 16 Divergenz sowohl in der Einfallsebene 12 wie senkrecht zu dieser, während hinter der Zylinderlinse 16 Divergenz nur noch in der Einfallsebene 12 vorhanden ist und senkrecht zur Einfallsebene ein paralleler Strahlengang vorhanden ist. Dementsprechend sind die verschiedenen Meßzellen 18 bis 21 und die zugehörigen Detektoren 22 bis 25 nicht nur zueinander beabstandet sondern insbesondere strahlenmäßig voneinander entkoppelt, wie die eingezeichneten ausfallenden Strahlengänge 26, 27, 28 und 29 veranschaulichen, und das auch bei engem Abstand zwischen den Meßzellen 18 bis 21 und entsprechend zwischen den Detektoren 22 bis 25 und trotz der vorgesehenen Divergenz in den ausfallenden Strahlengängen 26

bis 29, die allerdings nur in Richtung der Einfallsebene 12 vorhanden ist. Somit läßt sich eine kompakte Anordnung mit vier Meßzellen 18 bis 21 mit nur einer Laserdiode 15, einer Zylinderlinse 16 und einem Prisma 17 erreichen.

Mit den vier Meßzellen 18 bis 21 können vier Proben gleichzeitig untersucht werden, oder aber drei Proben in Verbindung mit einer Referenzmessung anhand einer bekannten Referenzprobe. Die Leistungserhöhung durch zusätzliche Meßzellen ist deswegen besonders wertvoll, weil die einzelnen Messungen je nach den zu untersuchenden Proben bzw. nachzuweisenden Molekülen vergleichsweise zeitaufwendig sein können. Beispielsweise kann die Untersuchungs- bzw. Meßdauer insbesondere bei biologischen oder biochemischen Tests jeweils bis zu einer Stunde betragen.

Auch die Ausführungsformen gemäß Figur 3 und Figur 4 sehen ein gemeinsames Prisma 17 mit vier Meßzellen sowie diesen zugeordneten Detektoren vor. Die Unterschiede betreffen jeweils den Strahlengang, ohne daß sich jedoch an der Strahlendivergenz in der Einfallsebene und der Kollimation in Richtung senkrecht zur Einfallsebene etwas ändert.

Nach Figur 3 sind den Meßzellen 30 bis 33 eigene Laserdioden 34 bis 37 zugeordnet. Gleichwohl kann mit einer gemeinsamen Zylinderlinse 38 gearbeitet werden, welche die vier unterschiedlich gerichteten Strahlengänge 39 bis 42 kollimiert. Entsprechend den fächerförmig ausfallenden Strahlengängen 39 bis 45 ist die Anordnung der Detektoren 43 bis 46 etwas raumaufwändiger gespreizt.

Hierauf kann verzichtet werden, wenn gemäß Figur 4 jeder einer Meßzellen 47 bis 50 zugeordneten Laserdiode 51 bis 54 eine eigene Zylinderlinse 55 bis 58 zugeordnet ist. In diesem Falle verlaufen die einzelnen Strahlengänge 59 bis 62 zueinander parallel bis zum Auftreffen auf die den Meßzellen 47 bis 50 zugeordneten Detektoren 63 bis 66.

P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Plasmonenresonanzsensor für biologische, biochemische oder chemische Tests mit einem lichtdurchlässigen Körper (1, 17), insbesondere Glasprisma, einer auf eine Fläche (4) des Körpers (1, 17) aufgetragenen reflektierenden Metallschicht (5) oder Halbleiterschicht mit einer für nachzuweisende Moleküle in einer Probe sensitiven Oberfläche (6), die in Verbindung mit einer Küvette eine Meßzelle bildet, einer monochromatischen Lichtquelle (7, 15, 34 bis 37, 51 bis 54), insbesondere Laserdiode, zur Aussendung eines divergierenden Lichtbündels oder Strahlengangs (9, 26 bis 29, 39 bis 42, 59 bis 62) durch den lichtdurchlässigen Körper (1, 17) auf die Innenfläche der Schicht (5) und einem Detektor (8, 22 bis 25, 43 bis 46, 63 bis 66), der dem von der Schicht (5) reflektierten ausfallenden Strahlengang (11) zugeordnet ist und zeitabhängig den sich durch Molekülanlagerungen an die sensitive Oberfläche (6) ändernden Ausfallswinkel des Lichts feststellt, bei dem Resonanzbedingung ein Intensitätsminimum an ausfallendem Licht auftritt, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen der Lichtquelle (7, 15, 34 bis 37, 51 bis 54) und dem lichtdurchlässigen Körper (1, 17) eine Kollimationsoptik (13, 16, 38, 55 bis 58) angeordnet ist, die den einfallenden Strahlengang (10) senkrecht zur Einfallsebene (12) kollimiert, in der Einfallsebene (12) aber weiterhin divergierend beläßt.
2. Plasmonenresonanzsensor nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Kollimationsoptik (13, 16, 38, 55 bis 58) eine Zylinderlinse vorgesehen ist.

3. Plasmonenresonanzsensor nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die sensitive Oberfläche durch eine sensitive Beschichtung (6) der reflektierenden Schicht (5) gebildet ist.
4. Plasmonenresonanzsensor nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß dem lichtdurchlässigen Körper (1, 17) zwei oder mehr Meßzellen (18 bis 21, 30 bis 33, 47 bis 50) für verschiedene Proben zugeordnet sind, die in einer Reihe senkrecht zur Einfallsebene (12) ausgerichtet sind, wobei jeder Meßzelle ein eigener Detektor (22 bis 25, 43 bis 46, 63 bis 66) zugeordnet ist.
5. Plasmonenresonanzsensor nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine einzige reflektierende Schicht (5) vorgesehen ist, die sich senkrecht zur Einfallsebene (12) über alle Meßzellen (18 bis 21, 30 bis 33, 47 bis 50) erstreckt.
6. Plasmonenresonanzsensor nach Anspruch 4 oder 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß jeder Meßzelle (30 bis 33, 47 bis 50) eine eigene Lichtquelle (34 bis 37, 51 bis 54) zugeordnet ist.
7. Plasmonenresonanzsensor nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß den Lichtquellen (34 bis 37) eine gemeinsame Kollimationsoptik (38) zugeordnet ist.
8. Plasmonenresonanzsensor nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß jeder Lichtquelle (51 bis 54) eine eigene Kollimationsoptik (55 bis 58) zugeordnet ist.
9. Plasmonenresonanzsensor nach einem der Ansprüche 4 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Meßzellen durch Blenden voneinander abgetrennt sind.

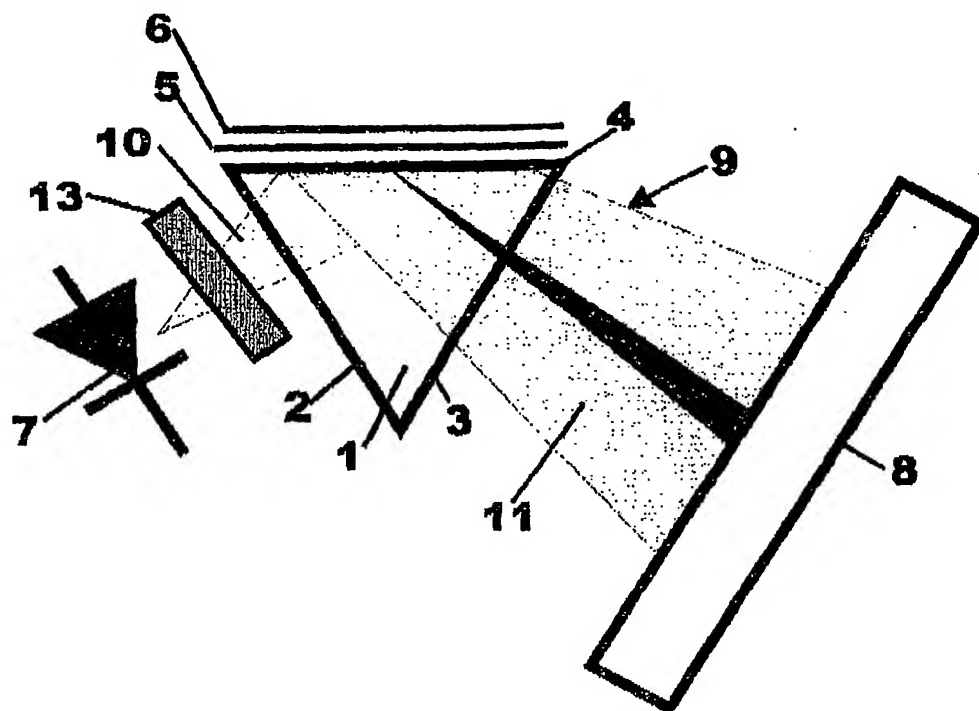
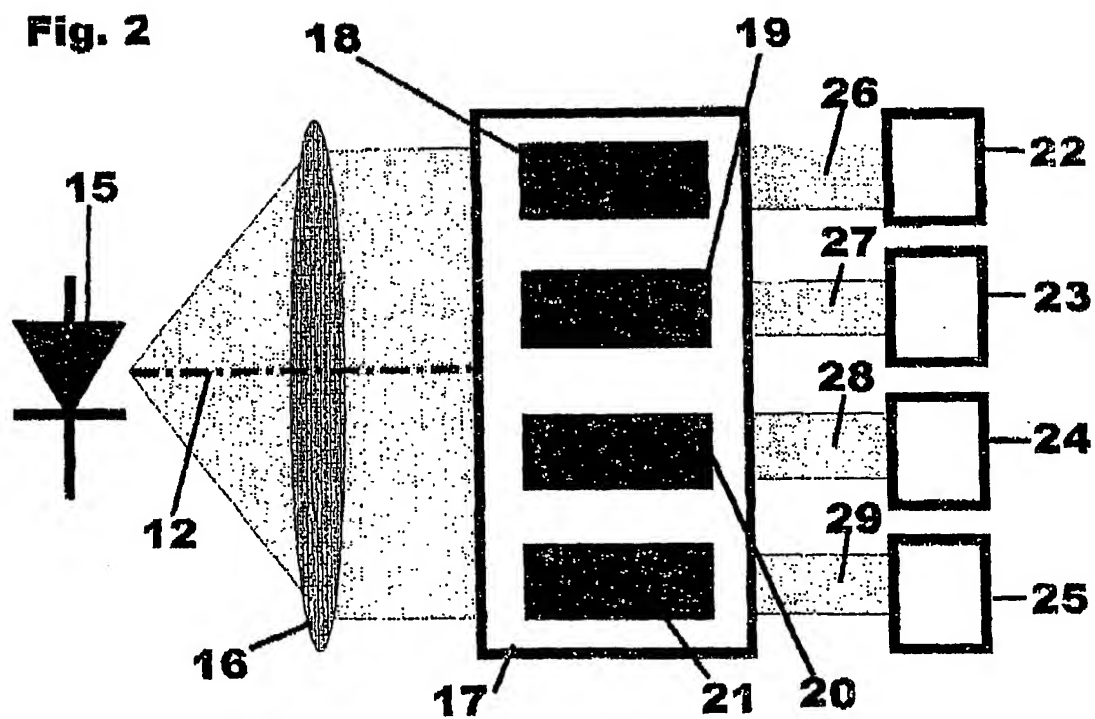
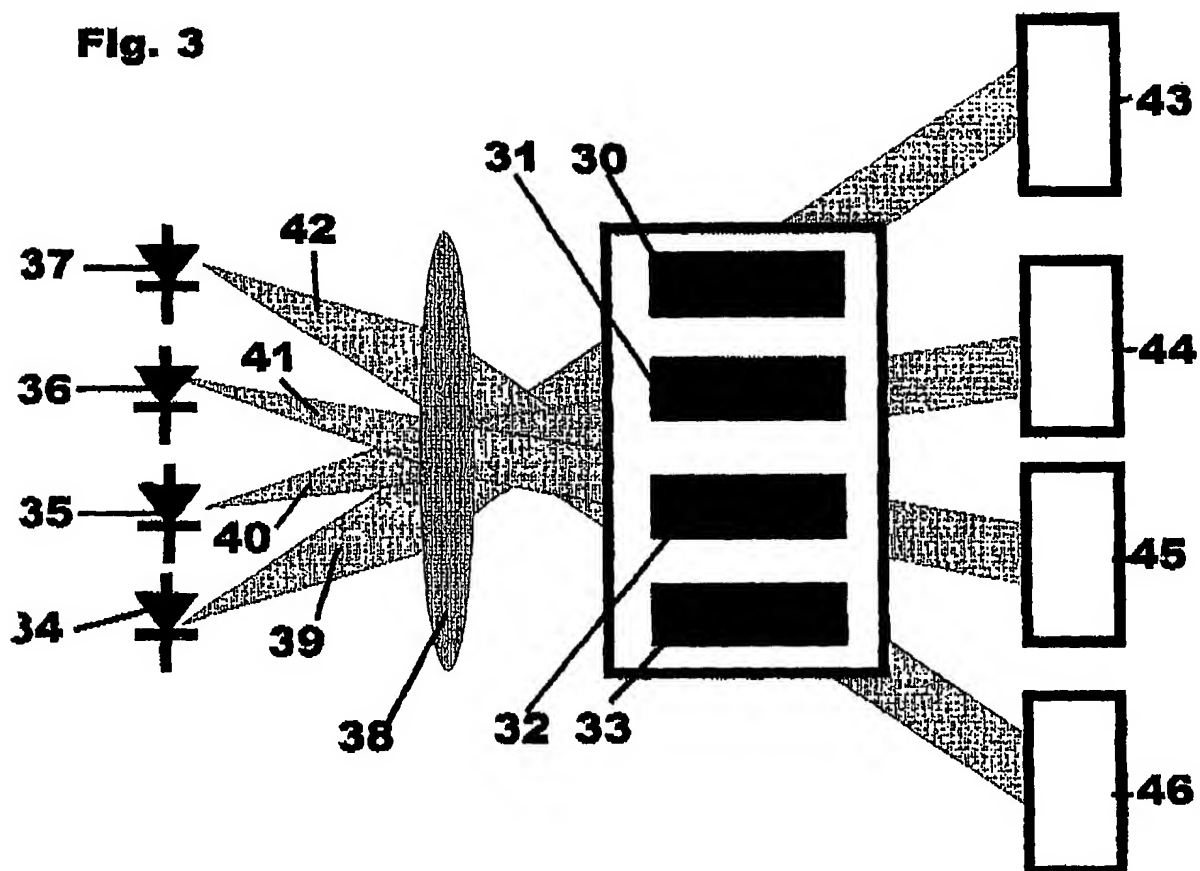
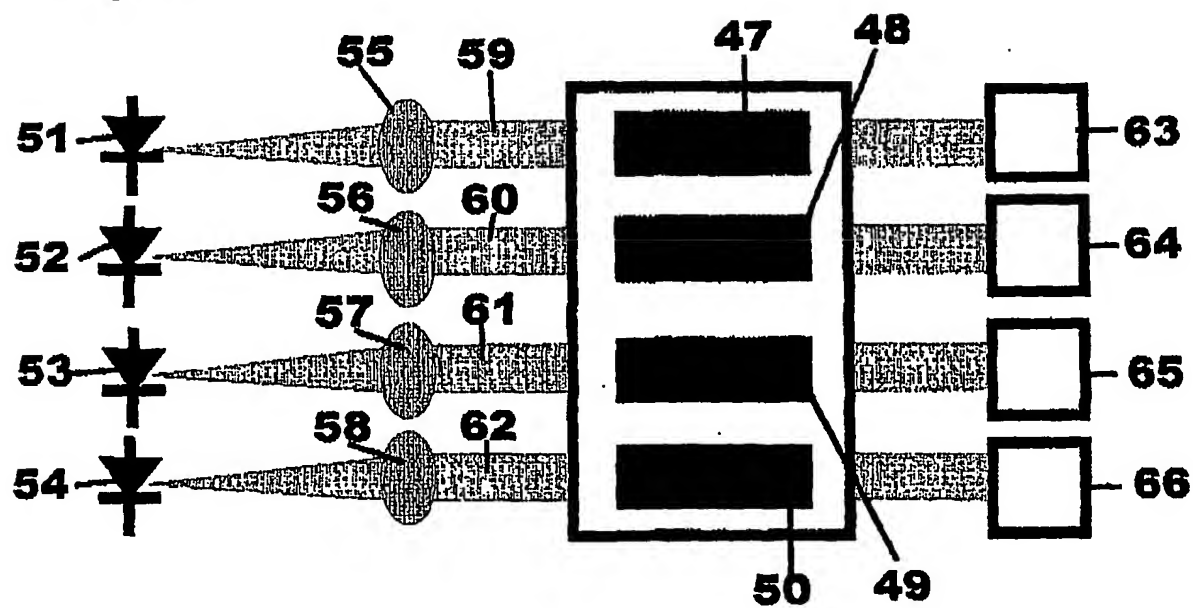
Fig. 1**Fig. 2**

Fig. 3**Fig. 4**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/EP 01/05287

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N21/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal, INSPEC, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | US 5 917 607 A (NAYA MASAYUKI) 29 June 1999 (1999-06-29) abstract | 1-3 |
| Y | figures 4,2 column 4, line 33 -column 5, line 7 column 5, line 65 -column 6, line 3 column 6, line 20 - line 60 | 4-7 |
| Y | US 5 991 048 A (JOHNSTON KYLE ET AL) 23 November 1999 (1999-11-23) figure 14B column 21, line 9 - line 22 | 4,6,7 |
| Y | US 5 965 456 A (WINTER GREGORY PAUL ET AL) 12 October 1999 (1999-10-12) figure 1B column 5, line 16 - line 30 | 5 |
| | --- -/- | |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 September 2001

Date of mailing of the international search report

18/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Verdoodt, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 01/05287

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | EP 0 971 226 A (SUZUKI MOTOR CO) 12 January 2000 (2000-01-12) figure 54 column 34, line 34 - line 43 --- | 1, 3, 6, 8, 9 |
| A | DE 198 14 811 C (INST PHYSIKALISCHE HOCHTECH EV) 5 August 1999 (1999-08-05) column 3, line 64 -column 4, line 36 figure 2 --- | 4 |
| A | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 05, 30 April 1998 (1998-04-30) & JP 10 019769 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD), 23 January 1998 (1998-01-23) abstract ----- | 1 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int lonal Application No

PCT/EP 01/05287

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 5917607 | A | 29-06-1999 | JP 9292332 A | 11-11-1997 |
| | | | JP 9292333 A | 11-11-1997 |
| US 5991048 | A | 23-11-1999 | AU 7475996 A | 15-05-1997 |
| | | | AU 7598996 A | 15-05-1997 |
| | | | WO 9715819 A | 01-05-1997 |
| | | | WO 9715821 A | 01-05-1997 |
| | | | US 5822073 A | 13-10-1998 |
| | | | US 5815278 A | 29-09-1998 |
| US 5965456 | A | 12-10-1999 | AT 149689 T | 15-03-1997 |
| | | | DE 69308554 D | 10-04-1997 |
| | | | DE 69308554 T | 05-03-1998 |
| | | | DK 645015 T | 15-09-1997 |
| | | | EP 0645015 A | 29-03-1995 |
| | | | WO 9325909 A | 23-12-1993 |
| | | | JP 7507865 T | 31-08-1995 |
| EP 0971226 | A | 12-01-2000 | JP 2000019100 A | 21-01-2000 |
| | | | JP 2000230929 A | 22-08-2000 |
| | | | JP 2000321280 A | 24-11-2000 |
| | | | JP 2000346845 A | 15-12-2000 |
| DE 19814811 | C | 05-08-1999 | WO 0022419 A | 20-04-2000 |
| | | | EP 1068511 A | 17-01-2001 |
| JP 10019769 | A | 23-01-1998 | EP 0805347 A | 05-11-1997 |
| | | | US 5856873 A | 05-01-1999 |
| | | | US 5917608 A | 29-06-1999 |
| | | | US 5907408 A | 25-05-1999 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intl onales Aktenzeichen

PCT/EP 01/05287

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G01N21/55

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, INSPEC, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | US 5 917 607 A (NAYA MASAYUKI) 29. Juni 1999 (1999-06-29) Zusammenfassung | 1-3 |
| Y | Abbildungen 4,2 Spalte 4, Zeile 33 - Spalte 5, Zeile 7 Spalte 5, Zeile 65 - Spalte 6, Zeile 3 Spalte 6, Zeile 20 - Zeile 60 | 4-7 |
| Y | US 5 991 048 A (JOHNSTON KYLE ET AL) 23. November 1999 (1999-11-23) Abbildung 14B Spalte 21, Zeile 9 - Zeile 22 | 4,6,7 |
| Y | US 5 965 456 A (WINTER GREGORY PAUL ET AL) 12. Oktober 1999 (1999-10-12) Abbildung 1B Spalte 5, Zeile 16 - Zeile 30 | 5 |
| | --- -/- | |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. September 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18/09/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Verdoodt, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/05287

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | EP 0 971 226 A (SUZUKI MOTOR CO) 12. Januar 2000 (2000-01-12) Abbildung 54 Spalte 34, Zeile 34 - Zeile 43 ---- | 1,3,6,8, 9 |
| A | DE 198 14 811 C (INST PHYSIKALISCHE HOCHTECH EV) 5. August 1999 (1999-08-05) Spalte 3, Zeile 64 -Spalte 4, Zeile 36 Abbildung 2 ---- | 4 |
| A | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 05, 30. April 1998 (1998-04-30) & JP 10 019769 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD), 23. Januar 1998 (1998-01-23) Zusammenfassung ----- | 1 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/05287

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|--|--|
| US 5917607 A | 29-06-1999 | JP 9292332 A JP 9292333 A | 11-11-1997 11-11-1997 |
| US 5991048 A | 23-11-1999 | AU 7475996 A AU 7598996 A WO 9715819 A WO 9715821 A US 5822073 A US 5815278 A | 15-05-1997 15-05-1997 01-05-1997 01-05-1997 13-10-1998 29-09-1998 |
| US 5965456 A | 12-10-1999 | AT 149689 T DE 69308554 D DE 69308554 T DK 645015 T EP 0645015 A WO 9325909 A JP 7507865 T | 15-03-1997 10-04-1997 05-03-1998 15-09-1997 29-03-1995 23-12-1993 31-08-1995 |
| EP 0971226 A | 12-01-2000 | JP 2000019100 A JP 2000230929 A JP 2000321280 A JP 2000346845 A | 21-01-2000 22-08-2000 24-11-2000 15-12-2000 |
| DE 19814811 C | 05-08-1999 | WO 0022419 A EP 1068511 A | 20-04-2000 17-01-2001 |
| JP 10019769 A | 23-01-1998 | EP 0805347 A US 5856873 A US 5917608 A US 5907408 A | 05-11-1997 05-01-1999 29-06-1999 25-05-1999 |